

**UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS
POSTOPERATIVER
IMMUNGLOBULINSUBSTITUTION
AUF DIE KOMPLIKATIONSRATE
IN DER COLONCHIRURGIE**

GÜNTER NIEDERLECHNER

1984

*Dr. G.
München*

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof.Dr.F.Holle)

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS
POSTOPERATIVER IMMUNGLOBULINSUBSTITUTION
AUF DIE KOMPLIKATIONSRATE
IN DER COLONCHIRURGIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Günter Niederlechner
aus Augsburg

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Bauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 15.11.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
A. Historischer Überblick	1
B. Struktur und Wirkungsweise der Immunglobuline	3
C. Zur Bedeutung der Immunglobuline heute	6
II. Fragestellung	7
III. Material und Methode	8
1. Krankengut	8
2. Angewendete Operationsverfahren und Versuchsaufbau	8
3. Statistik	11
4. Zusammensetzung der Serum-Protein-Lösung Biseko ^R	12
IV. Resultate	14
1. Präoperativer Vergleich der Therapiegruppen	14
2. Intraoperativer Vergleich der Therapiegruppen	15
3. Postoperatives Verhalten der Immunglobuline nach Gabe von Biseko bzw. Humanalbumin	17
4. Postoperative Infektionszeichen	24
5. Vergleich des abschließenden Befundes 2 Wochen nach der Operation	27
6. Restliche Untersuchungsparameter	29
V. Diskussion	34
VI. Zusammenfassung	39
VII. Literatur	40
VIII. Lebenslauf	46

I. Einleitung

A. Historischer Überblick

Die ersten Überlieferten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Immunologie gehen bis zur griechischen Antike zurück, als in Athen die Pest herrschte. Thukydides berichtet, daß nur diejenigen, die die Pest bereits überstanden hatten, Pestkranke pflegen konnten, ohne selbst erneut infiziert zu werden. Von dort war es ein weiter Weg bis hin zu den Erkenntnissen der modernen Immunologie und ihren Erfolgen in der klinischen Anwendung.

Erst nach Begründung der Antikörpertherapie durch E.v.Behring (7) vor fast 100 Jahren wurden über Jahrzehnte gegen verschiedene Infektionserreger und deren Stoffwechselprodukte Antikörper aus dem Blut immunisierter Tiere gewonnen und als sogenannte passive Immunisierung dem Patienten verabreicht. Da die Nebenwirkungen dieser Therapie, vor allem wegen der körpereigenen Abwehrreaktion gegen das hereologe, tierische Protein, Probleme bereitete, wurde nach Verbesserungen der Präparationen gesucht und schließlich Abhilfe durch homologe menschliche Immunglobulinpräparate geschaffen.

B. Struktur und Wirkungsweise der Immunglobuline

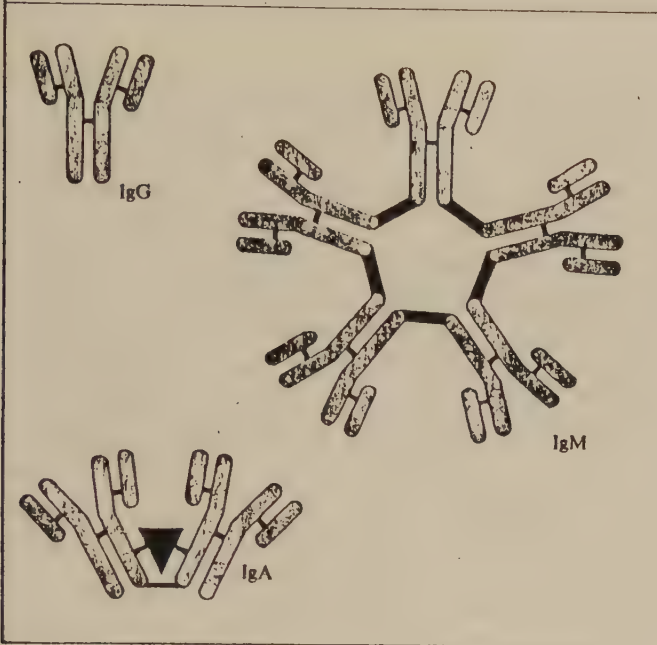
Die als Immunglobuline bezeichneten Antikörper sind Plasmaproteine, die bei der Elektrophorese als Gammaglobuline wandern. Sie bestehen aus mindestens vier Polypeptidketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Infolge ihrer unterschiedlichen Kettenlänge werden leichte Ketten (light-chains) von schweren Ketten (heavychains) unterschieden und als L- und H-Ketten bezeichnet. Jedes Antikörpermolekül besteht aus 2 identischen L- und zwei identischen H-Ketten oder aus einem Vielfachen dieser Grundstruktur. Aufgrund der immunchemischen Unterschiede existieren fünf Arten von H-Ketten, die die heute bekannten fünf Immunglobulinklassen IgG, IgM, IgA, IgE und IgD mit von einander abweichenden Eigenschaften bedingen. Alle Polypeptidketten bestehen jeweils aus konstanten und variablen Regionen. Die verschiedenen Antikörperspezifitäten innerhalb einer Klasse ergeben sich aus dem Austausch einzelner Aminosäuren im variablen Bereich dieser Ketten. Die heute angenommene Molekülstruktur der verschiedenen Klassen fußen auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen und Röntgenstrukturanalysen.

Als Ursprungsort aller immunkompetenten Zellen wird das Knochenmark angesehen. Die in ihm entstandenen lymphocytären Stammzellen wandern in den Thymus und in ein Äquivalent der Bursa fabricii der Vögel. Die im Thymus ausdifferenzierten Lymphozyten nennt man T-Zellen, die anderen B-Zellen.

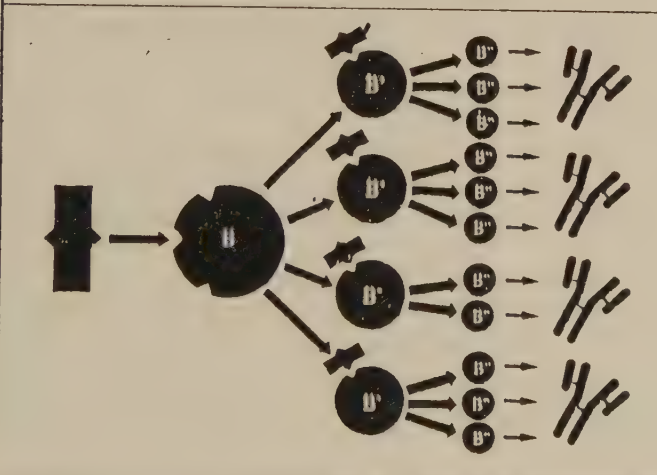
Beim Eindringen eines Immunogens spielt sich nach den Vorstellungen der modernen Immunologie im Organismus folgendes ab: das Immunogen findet diese zwei Zellarten als Reaktionspartner vor. Beide Zellarten kommen im lymphatischen Gewebe (Milz, Lymphknoten, Appendix und Tonsillen) sowie im Blutkreislauf vor. Das Immunogen stimuliert diese Zellen, wobei Makrophagen das Immunogen aufbereiten und so dessen Immunogenität erhöhen. Diese Aufbereitung wird als Opsonierung bezeichnet. Die Stimulierung der B- und T-Zellen führt über Zelldifferenzierungen zu zwei verschiedenen Zelllinien, die die spezifische humorale und zelluläre Abwehr bewirken. Aus den B-Lymphozyten entstehen Plasmazellen. Deren Produkte sind in der Gamma-Globulinfraction des Blutserums als humorale Antikörper enthalten. Aus den T-Lymphozyten entstehen Immunzellen, die für die zelluläre Immunität verantwortlich sind. Solche Zellen sind unter anderem in der Lage, nach Kontakt mit dem sie stimulierenden Immunogen, dieses anzugreifen und gegebenenfalls zu zerstören. Insofern es sich um zelluläre Immunogene handelt, spricht man von "Killerzellen". Von besonderer Bedeutung ist, daß die Wechselwirkung zwischen Immunogen und B-oder T-Lymphozyten streng spezifisch ist, d.h. das Immunogen X reagiert nur mit den X-spezifischen B- und T-Lymphozyten. Diese Spezifität wird durch Immunglobuline der Spezifität X bewirkt, die auf der Oberfläche der B- und T-Lymphozyten verankert sind. Ein wesentlicher Aspekt der Immunantwort besteht in der Potenzierung der im Organismus vor dem Antigenkontakt vorhanden

Abwehrkapazität. Aus einer immunkompetenten B-Zelle entstehen nach Antigenkontakt durch Zellteilung und Differenzierung viele Plasmazellen. Jede dieser Plasmazellen ist befähigt, pro Sekunde etwa 2000 Antikörpermoleküle zu bilden. Die Antikörper haben die Fähigkeit sich mit den Antigenen zu verbinden. Die eine Voraussetzung für die Beseitigung des Antigens ist seine Bindung an die variablen Regionen des Antikörpers. Der Bindung allein kommt jedoch, da sie reversibel ist, nur eine eingeschränkte Schutzwirkung zu, z.B. bei der Neutralisation von Viren und bakteriellen Toxinen. Außerdem benötigt der Antikörper seinen zweiten Funktionsbereich, den sogenannten konstanten Teil, der das Komplementsystem aktiviert bzw. für die Bindung des Antigen-Antikörper-Komplexes an Makrophagen verantwortlich ist. In dieser Weise kooperieren Antikörper auf der humoralen Seite mit dem Komplementsystem und auf der zellulären Seite mit T- und B-Lymphozyten, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, sowie basophilen Granulozyten und Mastzellen.

Strukturen von Immunglobulinen



Induktion der Antikörperbildung



Antigen	Immunkompetente B-Zelle	Primärantwort: Durch Zellteilung entstehen Immunologische Gedächtniszellen (B')	Sekundärantwort: Durch Zellteilung und Differenzierung entstehen Antikörperproduzierende Plasmazellen (B'')	Antikörper, enthalten in der γ -Globulinfraktion des Serums

C. Zur Bedeutung der Immunglobuline

Aufgrund 10-jähriger klinischer Erfahrung mehrerer Arbeitsgruppen um Tata und Werner, Mondorf, Kornhuber, Rossipal, Karitzky und Renz, Manz und Neu kann man die Gabe von Immunglobulinen i.v. bei folgenden Krankheiten als gerechtfertigt ansehen: Bei bakteriellen Infektionen mit schweren Krankheitsbildern wie Sepsis (28,34,47), Meningitis (36,47), Encephalitis (36,47), asthmoide Bronchitis (47), eitrige Pneumonie (28), Pyodermien bei angeborenem Antikörpermangelsyndrom (40), rezidivierende Otitiden bei angeborenem Antikörpermangelsyndrom (40), Dermatitis seborrhoides (47), rezidivierende antibiotikaresistente Pneumonie (47). Ebenso bei viralen Infektionen wie Herpes zoster bei Zytostatikabehandlung (33), Herpes simplex bei Zytostatikabehandlung (33) und Herpes encephalitis.

Auch in der Prophylaxe bei Hepatitis A (28), Masern bei angeborenem und erworbenem Antikörpermangelsyndrom (28), Masern bei Leukämiepatienten (28) wurden die Immunglobuline bereits mit gutem Erfolg eingesetzt.

Der Nachweis der Wirksamkeit stützt sich jedoch nicht auf kontrollierte klinische Studien, sondern auf Fallberichte oder retrospektive Beobachtungen.

Im deutschen Schrifttum haben als erster Gierhake et al. (21) darauf hingewiesen, daß nach Operationen ein Abfall der Immunglobuline im Serum meßbar ist. Ihr Einsatz nach ausgedehnten Operationen, langer Krankheit und Mangelercheinungen, erscheint daher sinnvoll.

II. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden prospektiven randomisierten Studie war es, die therapeutische Wirksamkeit von Immunglobulinen bei Risikopatienten mit hohem postoperativen Infektionsrisiko zu untersuchen. Da bereits mehrere Arbeiten (8,15,16,37) belegen, daß es in der postoperativen Phase solcher Risikopatienten zum Absinken der Immunglobulinspiegel IgA, IgG und IgM kommen kann, war es interessant, diese Immunglobuline zu substituieren und folgende zwei Punkte zu klären:

1. Kann durch frühzeitige Immunglobulingabe der Ig-Mangel nach schweren Operationen kompensiert werden?
2. Werden durch frühzeitige Ig-Gabe in Ergänzung der Antibiotikatherapie die Häufigkeit und die Schwere postoperativer Infektionen gemindert?

III. Material und Methode

1. Krankengut

Für die Studie wurden Patienten ausgewählt, bei denen eine Colon- oder Rektumresektion bzw. - Amputation notwendig war, da in allen wichtigen Arbeiten über postoperative Infektionen der Grad der intraoperativen Kontamination für das Ausmaß der Infektion hervorgehoben wird. Diese Operationen werden nach den Kriterien des National Research Council (35) als "contaminated operations" eingestuft. Von den insgesamt 40 Patienten waren 14 (=35%) Männer und 26 (=65%) Frauen. Das Alter war im Durchschnitt 65 ± 12 Jahre, das durchschnittliche Gewicht 67 ± 14 kg. Bei diesen Patienten wurden 20 Colonresektionen, 15 Rectumresektionen, 4 Colonresektionen mit gastrointestinaler Resektion und 1 Colon- und Rectumresektion durchgeführt.

2. Angewendete Operationsverfahren und Untersuchungs- aufbau

Als Operationsverfahren kamen elektive chirurgische Eingriffe zur Anwendung wie Hemicolektomie rechts und links, Segmentresektionen im Sigma- und Rectumbereich, sowie die abdomino-sacrale Rectumamputation. Die Patienten wurden nach einem standardisierten Schema vorbereitet: Darmreinigung durch orthograde Spülung, Infusionstherapie über einen zentralen Venenkatheter und perioperative Antibiotikaphylaxe. Die Operationsfähigkeit wurde nach den üblichen

Kriterien wie Herz-Lungen- und Nierenfunktion beurteilt. Die Patienten wurden entsprechend der zeitlichen Reihenfolge, wie sie zur stationären Aufnahme gelangten, randomisiert und somit in eine Test- und eine Kontrollgruppe gegliedert, um zu einer statistisch gesicherten Aussage zu gelangen. Die beiden Gruppen sind in Beziehung Alter, Geschlechtsverteilung, Gewicht und Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus und Adipositas absolut vergleichbar (siehe Tab. 4).

Die Operationsdauer betrug im Durchschnitt 83 ± 22 Minuten, als Narkoseverfahren wurde einheitlich die Intubationsnarkose durchgeführt. Der intraoperative Blutverlust war überall kleiner 500 ml, so daß auf eine intraoperative Substitution verzichtet werden konnte.

Perioperativ wurde allen Patienten 3 x 5 g Meclocillin als Antibiotikaphylaxe verabreicht, wobei die erste Gabe ca. 1 Stunde vor Beginn der Operation erfolgte.

Nach der Operation bekamen die Patienten der Testgruppe am Operationstag und am 1. postoperativen Tag jeweils 1000 ml Biseco infundiert. Die Kontrollgruppe erhielt im gleichen Zeitraum jeweils 1000 ml 5% Humanalbumin.

Folgende Meßwerte wurden postoperativ im Vergleich zum ersten präoperativen und dem Operationstag bestimmt: Mittag- und Abendwert der Temperatur, Blutdruck, Hb, HK, Leukozyten, Thrombozyten, SGOT, SGPT, Gesamt-Eiweiß, PTT, Quick, IgG, IgA, IgM (siehe Datenerfassungsraster Abb.2).

--	--	--	--

3. Statistik

Die kontrollierte randomisierte Studie über den Einsatz von Biseko zur Infektionsabwehr bei Risikooperationen an Risikopatienten wurde mit deskriptiven statistischen Verfahren bearbeitet. Bei den fehlenden Laborwerten erfolgte eine Schätzung dieser Werte mit dem Programm PAM aus dem statistischen Programmpaket BMDP, (BMDP Statistical Software, Edition 1981, Berkeley, 1981, S. 127 ff.). Das arithmetische Mittel diente hierbei als Schätzgröße.

Arithmetische Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen bzw. Mediane wurden zur Darstellung der Ergebnisse herangezogen. Graphische Darstellungen des Verhaltens der Laborwerte im Zeitablauf vervollständigten die Auswertung. Abschließend wurde mit Fisher's exaktem Test geprüft, ob es Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeit postoperativer Infektionszeichen gibt.

4. Zusammensetzung der Serumproteinlösung Biseko^R

Biseko ist eine von der Firma Biotest hergestellte Serum-Protein-Lösung in isotoner und annähernd isoioner Elektrolytlösung. Mit Hilfe der hochauflösenden Immunelektrophorese nach Grabar, in der Modifikation von Scheidecker lassen sich in Biseko mindestens 20 Proteine nachweisen. Unter anderem auch ein konstanter Gehalt der Immunglobuline IgG, IgA und IgM. 250 ml Biseko enthalten insgesamt 2,7 g Immunglobuline, die wegen der intravenösen Applikation ohne Resorptionsverluste sofort zur Wirkung kommen. Zur Zeit ist diese Serumkonserve die einzige Möglichkeit gepooltes IgM intravenös zu verabreichen. Diese Immunglobuline vom Typ IgM weisen aufgrund ihrer Molekülstruktur eine große Bindungskapazität für Bakterien auf.

Tab.1: Immunglobulingehalt von Biseko und Normalserum

	IgG mg/100ml	IgA mg/100ml	IgM mg/100ml	Gesamt- protein g/100
Biseko	820	185	75	5.0
N- Serum	1.250	210	125	7.5

Tab.2: Elektrolytzusammensetzung von Biseko

	Biseko g/l	Biseko mmol/l	Normalserum mmol/l
Ion			
Na ⁺	3.61	157	145
K ⁺	0.15	3.9	4.3
Ca ⁺⁺	0.08	2.1	2.7
Mg ⁺⁺	0.02	1.0	0.8
Cl ⁻	3.55	100	102

Tab. 3: Proteinzusammensetzung von Biseko

Protein	mg/250 ml	Biologische Funktion
Albumin	7.650	Onkotische Wirksamkeit, Transport von Nähr- stoffen, Vitaminen, Hor- monen, Arzneimitteln
IgG	2.050	Antikörper gegen Viren und Bakterien
IgA	463	Schleimhautschützende Antikörper
IgM	188	Antikörper gegen Bakterien und Toxine
Präalbumin	43	Thyroxinbindung
α 1-Antitrypsin	405	Inhibitoren proteoly- tischer Enzyme
α 2-Makroglobulin	353	
Haptoglobulin	275	Bindung und Transport von freiem Hämoglobin
Hämopexin	188	Bindung und Transport von freiem Häm
Transferrin	488	Bindung und Transport von Fe^{+3}
Coeruloplasmin	35	Bindung und Transport von Cu^{+2} Peroxidase
S-Cholinesterase	750 IE	Spaltung von Succinyl- cholin
Sonstige Proteine	362	
Gesamtprotein	12.500	Siehe Indikation

IV. Resultate

1. Präoperativer Vergleich der Therapiegruppen

Eine Übersicht über die anamnestsichen und diagnostischen Daten, insbesondere präoperative Risiken gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Anamnestische und diagnostische Daten

	Fälle insgesamt (N = 40)	Resektionen ohne Biseko (N = 20)	Resektionen mit Biseko (N = 20)
Männer	14 = 35,0%	8 = 40,0%	6 = 30,0%
Frauen	26 = 65,0%	12 = 60,0%	14 = 70,0%
Größe (cm ³)	165 ± 8 [165] (149 - 182)	167 ± 7 [168] (156 - 180)	164 ± 10 [163] (149 - 182)
Gewicht (kg ³)	67 ± 14 [70] (36 - 97)	70 ± 14 [70] (43 - 97)	64 ± 13 [65] (36 - 89)
Alter (Jahre ³)	65 ± 12 [68] (26 - 79)	65 ± 12 [67] (34 - 79)	65 ± 12 [68] (26 - 78)
Präoperatives Risiko			
- Diabetes	3 = 7,5%	1 = 5,0%	2 = 10,0%
- Adipositas	13 = 32,5%	9 = 45,0%	4 = 20,0%
- Nahrungskarenz	40 = 100%	20 = 100%	20 = 100%
- Leberinsuffizienz	-	-	-
- Niereninsuffizienz	-	-	-
- Splenektomiert	-	-	-
- Ödeme	-	-	-
- Immunsuppressive Therapie	-	-	-
- Leukopenie	-	-	-
- Thrombozytopenie	-	-	-
- Infekt.-erkrankung un- mittelbar vor Op.	-	-	-

³) arithmetische Mittelwerte ± Standardabweichungen, kleinste und größte Werte, Mediane in []

Daraus geht hervor, daß ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Geschlechter liegt. 26 operierten Frauen stehen nur 14 Männer gegenüber, ansonsten sind die Daten durchaus vergleichbar, was Resektionen mit und ohne Biseko betrifft.

2. Intraoperativer Vergleich der Therapiegruppen

Auch bei den intraoperativ ermittelten Werten besteht kein wesentlicher Unterschied. 9 Rectumresektionen mit Biseko (45%) stehen 7 Resektionen ohne Biseko (35%) gegenüber. Das Verhältnis Colonresektion mit und ohne Biseko ist 11 (55%) : 13 (65%). Die durchschnittliche Operationsdauer beträgt in der Testgruppe 89 ± 21 Minuten, in der Kontrollgruppe 77 ± 21 Minuten. Da der Blutverlust in allen Fällen kleiner 500 ml war, mußte intraoperativ kein Blut substituiert werden. Als Narkoseverfahren kam in allen Fällen die Intubationsnarkose zur Anwendung.

Tabelle 5 : Angaben zur Operation

	Fälle insgesamt (N = 40)	Resektionen ohne Biseko (N = 20)	Resektionen mit Biseko (N = 20)
Operationstyp			
- Rectumresektion	16 = 40,0%	9 = 45,0%	7 = 35,0%
- Colonresektion	24 = 60,0%	11 = 55,0%	13 = 65,0%
Operationsdauer (Minute ⁺)	83 + 22 [85] (30 - 135)	89 + 21 [85] (55 - 135)	77 + 21 [78] (30 - 120)
Art der Narkose ITN	39 = 97,5%	19 = 95,0%	20 = 100%
Intraoperativer Blutverlust (ml ⁺)	500 ± 0 [500]	500 ± 0 [500]	500 ± 0 [500]
Dauer der maschinellen Beatmung (Stunden ⁺)	1,64 ± 0,4 [1,5] (0,8 - 2,5)	1,75 ± 0,4 [1,7] (1,2 - 2,5)	1,54 ± 0,4 [1,5] (0,8 - 2,3)

⁺) arithmetische Mittelwerte ± Standardabweichungen, kleinste und größte Werte, Mediane in []

3. Postoperatives Verhalten der Immunglobuline
nach Gabe von Biseko bzw. Humanalbumin

IgA: Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, bestehen vor der Operation keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei der Bisekogruppe wurde ein Mittelwert von 293,5 mg%, bei der Kontrollgruppe 276,5 mg% ermittelt. 2 Tage nach der Operation und nach Gabe von 2 x 1000 ml Biseko bzw. Humanalbumin fand sich bei Gruppe 1 281,5 mg% und bei Gruppe 2 186,5 mg%. Dies zeigt, daß es in der Bisekogruppe nur zu einem geringgradigen Abfall des IgA jedoch in der Kontrollgruppe zu einem wesentlich größeren Abfall kam. Bei den Kontrollmessungen nach 4 und 6 Tagen glichen sich die Werte langsam wieder an.

Abbildung 3 : Postoperatives Verhalten der Immunglobuline
(Mediane, größte und kleinste Werte)

————— Resektion ohne Biseko
----- Resektion mit Biseko

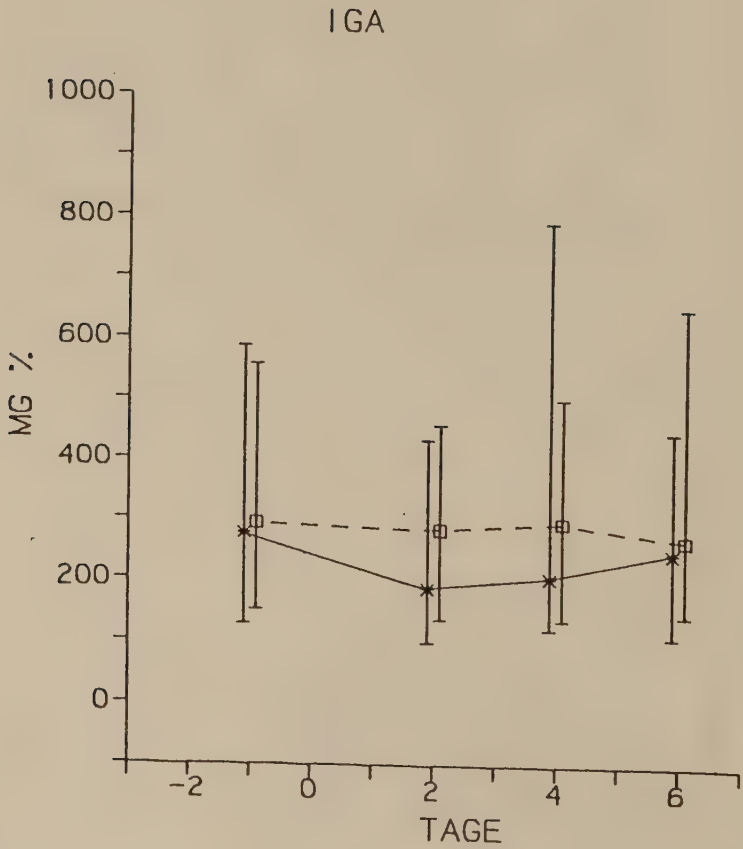


Tabelle 6: IgA

Gruppe 1: Resektion ohne Biseko

Gruppe 2: Resektion mit Biseko

		N	Median	kleinster Wert	größter Wert
Gruppe 1	IGAV1	18	276.500	128.000	582.000
	IGAV2	18	136.500	96.000	442.000
	IGAV4	18	204.000	120.000	700.000
	IGAVL	18	245.500	108.000	440.000
Gruppe 2	IGAV1	20	203.500	151.000	570.000
	IGAV2	20	241.500	135.000	457.000
	IGAV4	20	204.500	135.000	528.000
	IGAVL	20	206.500	143.000	650.000

IgM: Bei IgM zeigten sich präoperativ deutliche Unterschiede in den Mittelwerten (Bisekogruppe 135 mg%, Kontrollgruppe 105 mg%). Diese Differenz blieb bis zum 2. postoperativen Tag fast bestehen und glich sich im weiteren Verlauf bis zum 6. Tag wieder an, was wohl mit der Neubildung von IgM zu erklären wäre. Insgesamt kam es jedoch in der Biseko-Gruppe zu keiner geringeren Abnahme der IgM-Konzentration als in der Kontrollgruppe.

IGM

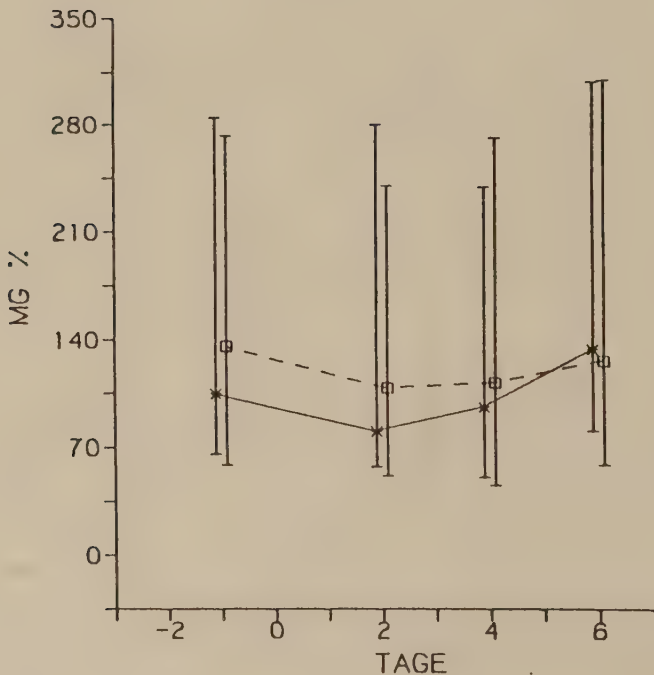


Abb.: 4

Tabelle 7: IgM

Gruppe 1: Resektion ohne Biseko

Gruppe 2: Resektion mit Biseko

		N	Median	kleinster Wert	größter Wert
Gruppe 1					
	IGMV1	18	105.000	66.000	205.000
	IGV1.2	18	81.000	57.950	200.000
	IGV1.4	18	56.500	51.000	250.000
	IGV1.6	18	139.000	91.000	300.000
Gruppe 2					
	IGMV1	20	115.500	59.000	275.000
	IGV1.2	20	109.000	52.000	240.000
	IGV1.4	20	112.500	46.000	271.000
	IGV1.6	20	126.500	59.000	300.000

IgG: Bei IgG fanden sich wieder annähernd gleiche Ausgangswerte (Bisekogruppe 1178 mg%, Kontrollgruppe 1173 mg%). Hier kam es wieder nach 2 Tagen zu einem signifikanten Abfall der IgG-Konzentration in der Kontrollgruppe gegenüber der Bisekogruppe. Auch hier kam es im Verlauf von weiteren 4 Tagen zu einem Anstieg in beiden Gruppen, so daß die Ausgangswerte annähernd wieder erreicht wurden.

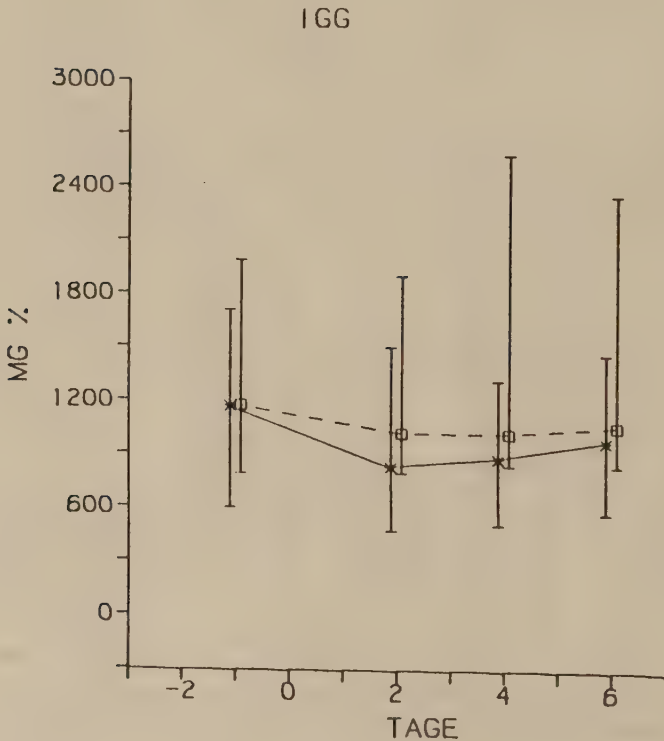


Abb.: 5

Tabelle 8: IgG

Gruppe 1: Resektion ohne Biseko

Gruppe 2: Resektion mit Biseko

		N	Median	kleinster Wert	größter Wert
Gruppe 1					
	166V1	19	1177.633	600.000	1759.033
	166N2	19	829.033	465.000	1533.033
	166N4	19	972.033	499.000	1311.033
	166N6	19	959.133	565.000	1466.033
Gruppe 2					
	166V1	20	1176.133	793.500	1938.000
	166N2	20	1313.533	799.000	1920.333
	166N4	20	1011.666	832.000	2575.333
	166N6	20	1052.333	828.000	2345.000

4. Postoperative Infektionszeichen

a) Temperatur

Die Infektionszeichen waren zunächst wie folgt definiert: Körpertemperatur größer $38,5^{\circ}\text{C}$ und/oder postoperative Antibiotikaphylaxe.

Wie in Tabelle 9 dargestellt, fanden sich in der Bisekogruppe siebenmal und in der Kontrollgruppe neunmal positive Infektionszeichen in diesem Sinne. Damit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

Tabelle 9: Infektionen

(auswertbare Fälle, $N = 40$)

	Postoperative Infektionszeichen		Unterschied zwischen den Beh.-gruppen ⁺)
	ja	nein	
Resektionen mit Biseko	7	13	$p > 0.05$
ohne Biseko	9	11	

⁺) signifikanter Unterschied $p < 0.05$

Infektionszeichen waren wie folgt definiert:

Körpertemperatur $> 38.5^{\circ}\text{C}$ und/oder postoperative Antibiotikagabe

b) Da wie die Abbildung 6 zeigt, im Vergleich der Temperaturkurven keine wesentlichen Unterschiede festzustellen waren, untersuchten wir zusätzlich noch, in wieviel Fällen eine lokale Infektion eintrat. In der Tabelle 10 ist aufgeschlüsselt, wie sich die lokalen Infektionen auf die Test- und Kontrollgruppe verteilen.

Tabelle 10: Verteilung lokaler Infektionen auf die Test- und Kontrollgruppe

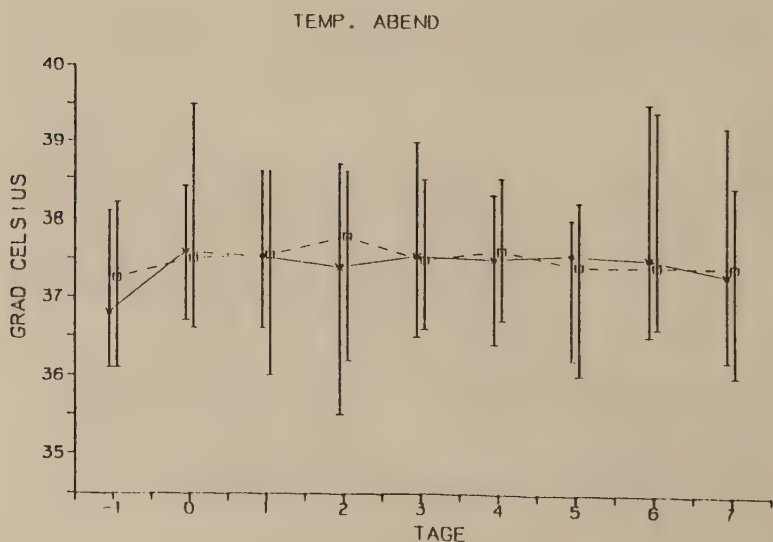
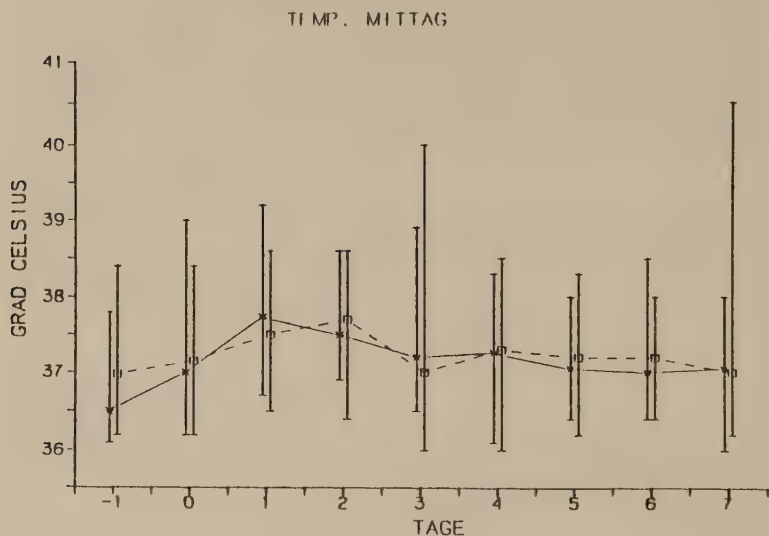
	Testgruppe	Kontrollgruppe
Wundinfektion und Drainageinfektion	2	2
Pneumonie	1	0
Abszeßbildung	2	0

Daraus geht hervor, daß ein signifikanter Unterschied zwischen den Testgruppen mit Bisekogabe und der Kontrollgruppe ohne Bisekogabe besteht. In der Testgruppe fanden sich insgesamt 5 mal lokale Infektionszeichen, in der Kontrollgruppe nur 2 mal.

Harnwegsinfekte wurden nicht berücksichtigt, da sie abhängig von der Art und Verweildauer eines Blasenkatheters sind. Harnableitungen wurden in beiden Gruppen uneinheitlich durchgeführt.

Abbildung 6: Postoperatives Verhalten der Körpertemperatur
(Mediane, größte und kleinste Werte)

————— Resektion ohne Biseko
----- Resektion mit Biseko



5. Vergleich des abschließenden Befundes 2 Wochen
nach der Operation

Von den 40 operierten Patienten verstarben insgesamt 6. Relevant für die Untersuchung war jedoch nur der Exitus innerhalb von 14 Tagen. In diesem Zeitraum verstarb jeweils 1 Patient der Testgruppe und 1 Patient der Kontrollgruppe. Beide Patienten waren in einem schlechten Allgemeinzustand. Die Todesursache war in beiden Fällen allgemeines Herz-Kreislaufversagen infolge von Tumorkachexie. Es konnte bei beiden Patienten keine Lungenembolie, Peritonitis, subphrenischer Abszeß oder Cor pulmonale nachgewiesen werden. Ebenfalls kam in keinem der beiden Fälle eine Infektion als Todesursache oder als zusätzliche Todesursache in Betracht. In der Testgruppe trat bei 7 Patienten = 17,5 % eine Infektion in der vorher definierten Weise auf. In der Kontrollgruppe waren es 9 Patienten = 22,5 %. Daraus resultiert mit $P > 0,05$ % kein signifikanter Unterschied.

Tab.11: Abschließender Befund zwei Wochen nach Studienbeginn

	Anzahl Patienten	
	Testgruppe	Kontrollgruppe
Verlegung	-	1 = 2,5%
Tagesstation	-	-
Urolog.Abteilung	-	1 = 2,5%
Exitus innerhalb 14 Tage	1 = 2,5%	1 = 2,5%
Ursache: Lungenembolie	-	-
Peritonitis	-	-
Subphrenischer Abszeß	-	-
Cor pulmonale	-	-
Infektion als Todesursache	-	-
Infektion als zusätzliche Todesursache	-	-
Infektion, jedoch keine letale Komplikation	7 =17,5%	9 =22.5%

6. Restliche Untersuchungsparameter

Bei den folgenden Laborwerten wie Gesamt-Eiweiß, Gerinnungswerten, Leberenzymen, weißes und rotes Blutbild konnten keine nennenswerten Unterschiede gefunden werden. Die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen ersichtlich.

Abbildung 7: Postoperatives Verhalten des Gesamteiweißes
(Mediane, größte und kleinste Werte)

————— Resektion ohne Biseko
----- Resektion mit Biseko

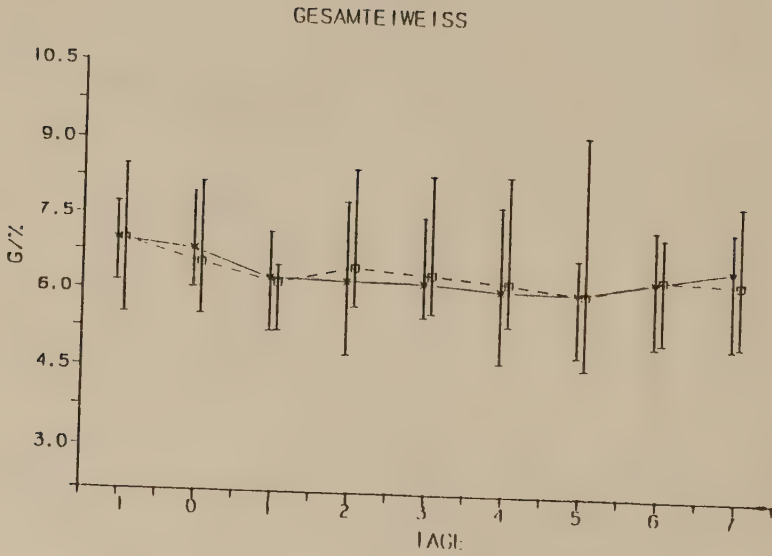


Abbildung 8: Postoperatives Verhalten der Leukozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins (Mediane, größte und kleinste Werte)

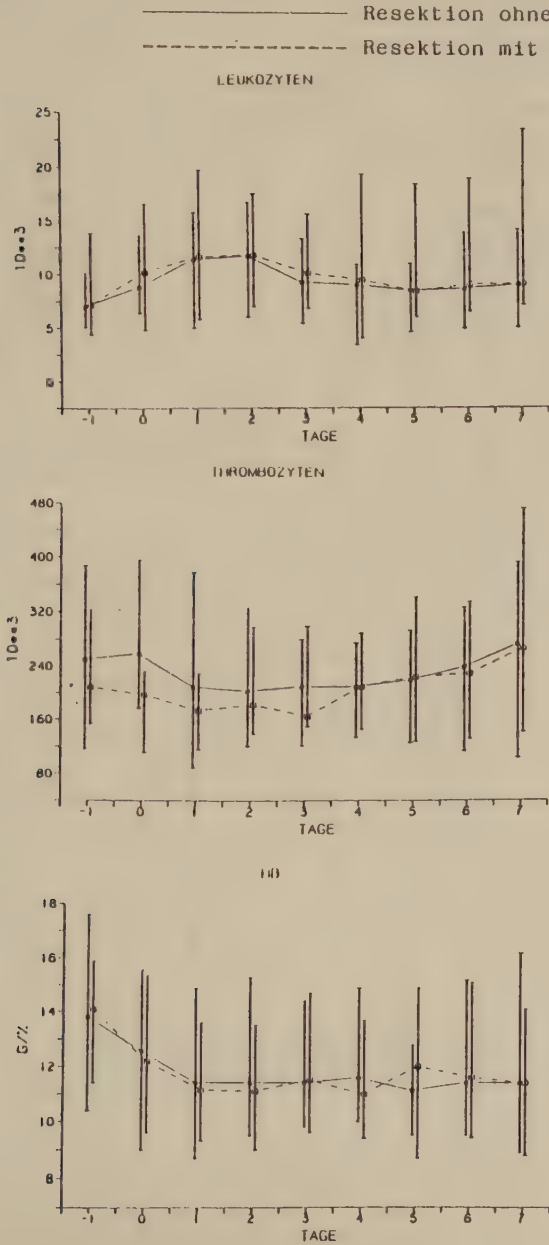


Abbildung 9: Postoperatives Verhalten des Hämatokrits und der Gerinnungsparameter
(Mediane, größte und kleinste Werte)

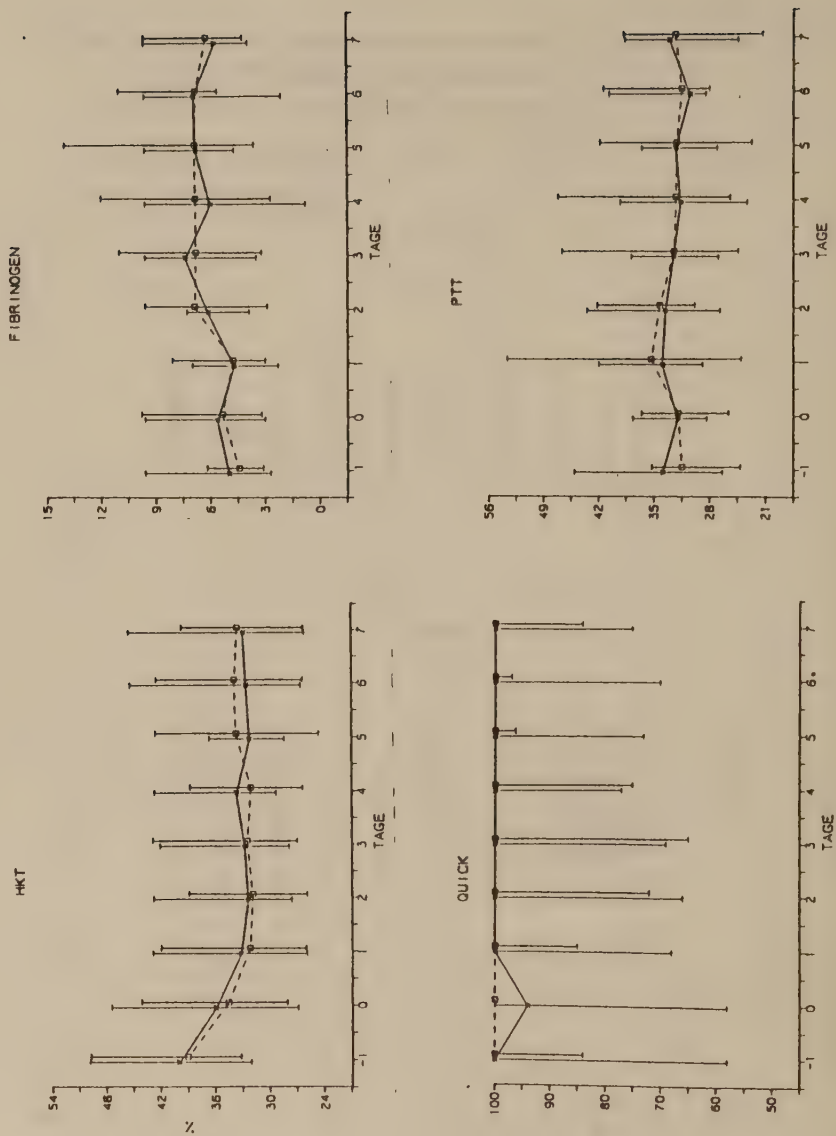
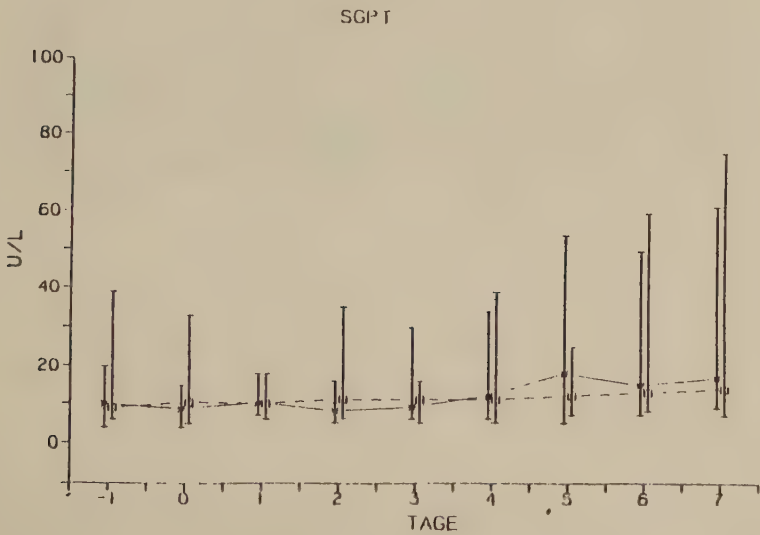
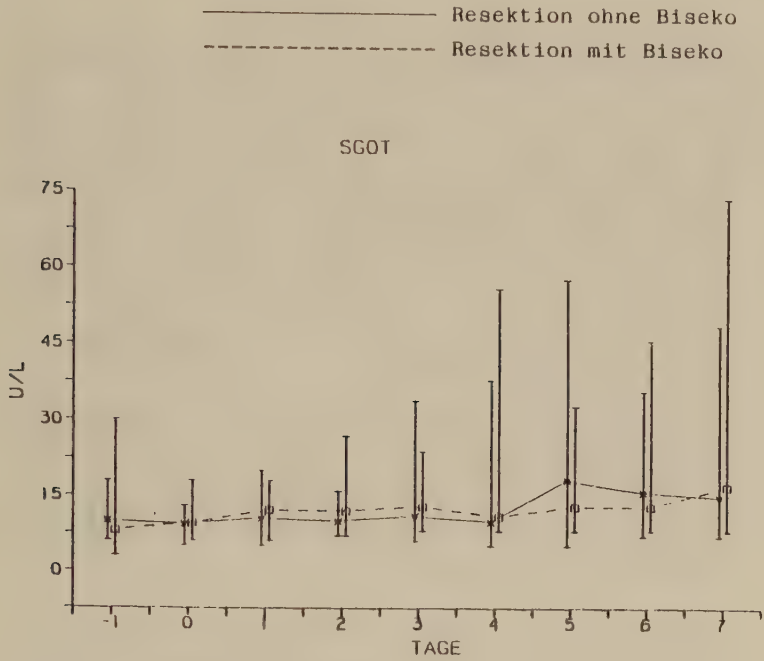


Abbildung 10: Postoperatives Verhalten der Leberenzyme
(Mediane, größte und kleinste Werte)



V. Diskussion

Perioperative Antibiotikaphylaxe, orthograde Darmspülung, atraumatische Operationstechnik und gut durchblutete spannungsfreie Anastomosen sind die Voraussetzung für eine niedrige postoperative Infektions- und Insuffizienzrate in der Colonchirurgie. Dennoch sind lokale und allgemeine septische Komplikationen nicht auszuschließen. Eine weitere Verbesserung läßt sich theoretisch durch Verabreichung einer Serumproteinlösung mit den Immunglobulinen IgG, IgA und IgM erreichen.

Mehrere Autoren kamen aufgrund von prospektiven randomisierten Studien zu der Überzeugung, daß durch die Frühtherapie mit Immunglobulinen eine qualitativ verbesserte Heilung nach großen abdominal-chirurgischen Eingriffen zu erzielen ist.

Duswald et al. (15,16) fanden, daß bei den als "contaminated" und "dirty" klassifizierten Operationen nach Gabe von je 10 Gramm Intraglobin^R am 1. und 2. postoperativen Tag - verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne Intraglobinbehandlung - die Häufigkeit septischer Infektionen signifikant vermindert war. Die Häufigkeit allgemeiner Infektionszeichen konnte von 18 % in der Kontrollgruppe auf 8 % in der Gruppe, die zusätzlich mit Intraglobin behandelt worden war, gesenkt werden.

Bauer et. al (8) fanden bei Patienten mit großen urologisch-abdominal-chirurgischen Eingriffen nach Gabe von je 500 ml. der Serumweißlösung Biseko^R am Tag der Operation und am 1. postoperativen Tag eine signifikante Verminderung respiratorischer und septischer Komplikationen sowie von Wundheilungsstörungen innerhalb der ersten 8 postoperativen Tage.

M.Probst und W. Fabian (37) kamen in einer Studie von 100 Patienten nach abdomino-sacraler Rectumexstirpation zu dem Ergebnis, daß nach Gabe von 10 Gramm Gammavenin^R in der Testgruppe die Dauer der putriden sacralen Sekretion mit 0,71 Tagen gegenüber 7,61 signifikant vermindert war. Die Primärheilungsrate betrug in der Testgruppe 37 % gegenüber 9 % in der Kontrollgruppe. Interkurrente Infekte traten in Test- und Kontrollgruppe gleich häufig auf.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der oben genannten Autoren folgendermaßen darstellen: Durch unmittelbare postoperative Gabe einer ausreichenden Menge von Immunglobulinen bei großen abdominal-chirurgischen Eingriffen ließ sich eine signifikante Verminderung allgemeiner Infektionszeichen, respiratorischer und septischer Komplikationen, sowie von Wundheilungsstörungen erzielen.

Mit unserer prospektiven kontrollierten randomisierten Studie sollte an Hand von 40 Patienten unseres Krankengutes überprüft werden, ob es durch Gabe von 2000ml Biseko zu einem Ausgleich des nachgewiesenen postoperativen Absinkens der Immunglobuline kommt und ob dadurch eine den oben genannten Arbeiten vergleichbare Besserung der postoperativen Komplikationen zu erreichen ist. Wir kamen zu dem Ergebnis, daß durch die Gabe von Biseko das Absinken der Immunglobuline IgG, IgA und IgM nach schweren abdominalchirurgischen Eingriffen zu verhindern ist. Allerdings ist dies mit der von uns verwendeten Dosierung von insgesamt 2000 ml = 21,6 g am Operationstag und ersten postoperativen Tag nicht vollständig möglich. Auch Duswald et al. (16) weisen darauf hin, daß zwischen ihrer Kontrollgruppe ohne Immunglobulingabe und der Testgruppe mit einer niedrig dosierten Immunglobulingabe kein signifikanter Unterschied bestand. Erst bei der Volldosierung von 20 Gramm Intraglobin^R kam es zu keinem Abfall der postoperativen Immunglobulinkonzentration und zu den oben beschriebenen Verbesserungen der Komplikationen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei Intraglobin^R um ein reines Gammaglobulinpräparat handelt und bei Biseko um ein Mischserum mit einem anteilig verminderten Gehalt an Immunglobulin G. Gerade bei den Immunglobulinen IgG und IgM war in unserer Untersuchung am 2. und 4. postoperativen Tag ein Abfall der Serumkonzentration zu verzeichnen. Wir sind der Ansicht, daß dies mit einer Dosissteigerung auf insgesamt 2500 - 3000 ml zu verhindern wäre.

Eine Verminderung der postoperativen Infektionshäufigkeit war in unserer Testgruppe nicht zu verzeichnen. Nahm man die Temperatur größer $38,5^{\circ}\text{C}$ als allgemeines Infektionskriterium fand sich mit 7 Patienten in der Bisekogruppe und 9 Patienten in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied. Bei der Verteilung lokaler Infektionen schnitt die Testgruppe mit 2 Wund- und Drainageinfektionen, 1 Pneumonie und 2 Abszeßbildungen deutlich schlechter ab, als die Kontrollgruppe mit nur 2 Wund- und Drainageinfektionen. Dieses Ergebnis steht in krassem Gegensatz zu den oben genannten drei Studien. Wir sind der Ansicht, daß dieser Unterschied hauptsächlich in Korrelation mit der Operationsdauer zu sehen ist. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug in unserer Studie 83 ± 22 Minuten, in der Duswald - Studie 203 Minuten, Probst und Fabian stellten 230 Minuten fest. Bauer et al. machen leider keine Angaben über die Länge ihrer abdominal-chirurgischen-urologischen Eingriffe. Zwischen der Länge der Operationsdauer und dem Auftreten postoperativer Infektionen wurden eindeutige Zusammenhänge festgestellt (1,2,3,18). Ferner berichtete Duswald, daß hohe absolute Infektionszahlen nur bei besonders schweren Krankheiten mit mittleren Operationszeiten von 3,4 Stunden auftraten. Daher kamen wir zu der Schlußfolgerung, daß bei unseren Operationen aufgrund der kurzen Operationszeiten von einer geringeren Kontamination und damit Infektionsmöglichkeit ausgegangen werden muß. Die postoperative Infektionsrate war bereits bei der Kontrollgruppe derart niedrig, daß eine Verbesserung

der Ergebnisse nicht zu erwarten war. So kam es auch nur zu einer unwesentlichen Verminderung der allgemeinen Infektionszeichen in der Bisekogruppe.

VI. Zusammenfassung

In einer kontrollierten prospektiven randomisierten Studie konnte gezeigt werden, daß durch i.v.Gabe der Serumeiweißlösung Biseko das Absinken der Immunglobuline IgG, IgA und IgM nach schweren Dickdarmeingriffen verhindert werden kann. Dazu ist jedoch eine Dosissteigerung auf insgesamt 2500 - 3000 ml notwendig. Einen signifikanten positiven Einfluß auf Häufigkeit und Schwere postoperativer Infektionen konnten wir nicht feststellen. Deshalb und weil die Anwendung der heute verfügbaren Immunglobuline gegen bakterielle Infekte nach Operationen immer noch umstritten ist und nicht zuletzt auch aus Kostengründen, können wir die Gabe von Immunglobulinpräparaten nach schweren Dickdarmeingriffen nicht generell empfehlen. Sie ist unserer Ansicht nach gerechtfertigt bei sehr langdauernden Operationen und bei Patienten mit einem nachgewiesenen Immundefizit.

VII. Literatur

1. Alexander, J.W.: Nosocomial infections. Curr. Probl. Surg. 8 (1973) 1.
2. Alexander, J.W., Meakins, J.L.: A physiological basis for the development of opportunistic infections in man. Ann. Surg. 176 (1972) 273.
3. Altemeier, W.A.: Surgical infections and choice of antibiotics. In: Sabiston (ed.): Christophers Text Book of Surgery. 10th Ed. Sanders, Philadelphia 1972
4. Barthels, M., Polidowa, H.: Neuzeitliche Haemophilie-Behandlung, Schwerpunktmed. 5, Heft 5 (1982)
5. Barandun, S., Skvaril, F., Morell, A.: Prophylaxe und Therapie mit γ -Globulin. Schweiz.med.Wschr. 106, 533-542 (1976)
6. Bergmann, H., Blauhut, B.: Probleme bei der Anwendung von Plasmafraktionen Hämostaseologie 3, 9/83 - 18/90 (1982)
7. Behring EV Zur Behandlung diphterieerkrankter Menschen mit Diphterieheilserum, Ges. Abhandlung zur aetiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten, Teil II Thieme, Leipzig S. 311 (1843)
8. Bauer, H.W., Mellin, H.-E., Grabs, G.-H. : Über die Bedeutung der postoperativen Zufuhr von Plasmaproteinen. Infusionstherapie 6: 301 - 304 (6/1980)
9. Barandun, S.: Die Gammaglobulintherapie. Karger, Basel 1964
10. Cohen, G.: Changes in immunoglobulin levels after surgical trauma. J.Trauma 12 (1972) 249.

11. Cruse, P.J.E., Foord, R.: A five-year prospective study of surgical wounds. Arch. Surg. 107 (1973) 206.
12. Cruse, P.J.E.: Incidence of wound infection in the surgical services. Surg.Clin.N.Amer.55 (1975) 1269.
13. Dietrich, H.: Erfahrungsbericht bei der Behandlung septischer Erkrankungen mit Gamma-Venin^R. Dtsch. med.J. 17 (1966) 709.
14. Dittrich, A., Dittrich, K.: Immunglobuline nach Operationen. Die Gelben Hefte 15 (1975) 118.
15. Duswald, K.H.: Immunglobulintherapie bei chirurgischen Patienten. Infusionstherapie 11 (1981) 39.
16. Duswald, K.H. Müller, K., Seifer, J., Ring, J.: Wirksamkeit von i.v. Gammaglobulin gegen bakterielle Infektionen chirurgischer Patienten. Münchener med. Wochenschrift 22, 832-836 (1980)
17. Daschner, F.:Antibiotikaprophylaxe in der Intensivmedizin. Helv.chir. Acta 45 (1978) 475.
18. Daschner, F.:Prioritäten der Infektionsverhütung im Krankenhaus. Münchener med. Wochenschrift 120 (1978) 1411.
19. Eibl, M., Friers, G.: Hemmung der Opsonisierung von E.coli durch enzymatisch gespaltene Gammaglobuline. Wiener klinische Wochenschrift 90, 717-721 (1978).
20. Fuller, J.M.jr., Keyser, J.W.: Serum immunglobulins after surgical operations. Clin.Chem. 21 (1975) 667.
21. Gierhake FW, Johannsen R, Stöcker R, Rickmeyer L., Ebert, KP., Meyer-Hoepfel, W., Meyer-Hoepfel I (1975) Immunsuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglichkeiten ihrer Begrenzungen. Immunität und Infektion 3 : 116.
22. Gierhake, F.W., Plock-Kömnik, D., Torran, E., Heide, K., Schaper, G.: Postoperative Verminderung der Immunglobuline und der Komplements und ihre mögliche Bedeutung für mögliche Komplikationen. Langenbecks Arch. chir. Suppl Chir. Forum (1973) 385.

23. Gierhake, F.W., Klapp, S., Ruscher, I., Scheld, H.:
Die Beseitigung der suppressiven Wirkungen von
Operationen auf das Immunsystem zur Verhütung der
postoperativen Infektion. Proc. of XX. Biental World
Congr. of the Internat. College of Surgeon III
(1977) 1209.
24. Harke, H., Thoenies, R., Margraf, J., Mornsen, W.:
Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf
Gerinnungssystem und Thrombocytenfunktion während
und nach operativen Eingriffen.
Anaesthesist 25, 366- 373 (1976)
25. Howard, R.J., Simmons, R.L.: Aquired immologie defi-
ciencies after trauma and surgical procedures. Surg.
Gyn. Obst. 139 (1974) 771.
26. Imbach, P., Barandun, S., et al.: High-Dose Intra-
venous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic
Purpura in Childhood.
The Lancet, June 6, 1228 - 1231 (1981)
27. Kummer, D., Gaebel, G.: Immunglobulin-Therapie
postoperativer Infektionen bei Risikopatienten
Die Gelben Hefte 18 (1978) 83
28. Kornhuber, B.: Intravenöse Immunglobulin-Langzeit-
Therapie bei Kindern, Veröffentlichung Mschr. Kinder-
heilk. 127, 20 (1979)
29. Kowitzky, D., Renz, H.: Erfahrungen mit der Intra-
globin-Therapie bei Dysgammaglobulinämie Typ I.
Biotest-Mitteilungen, Heft 35, 11 (1974).
30. Lennert, K.A., Kollmar, M., Hupe, H.: Verhalten der
Immunglobuline G, A und M, des β_1 -C-Globulins, des
 α_2 -Antitrypsins und α_1 - Makroglobulins bei Kindern
vor und nach operativen Eingriffen.
Mschr. Kinderheilk, 121, 151- 154 (1973)

31. Lennert, K.A., Hupl, H.: Prä- und postoperatives Verhalten der Serumproteininhibitoren. Alpha-2-Makroglobulin und Alpha-1-Antitrypsin. Med. Welt 24, Heft 22, 912 - 915 (1973)
32. Mueller-Eckhardt, C., Küenzlen, E., Kiefel, V., Vahrson, H., Graubner, M.: Cyclophosphamide - induced Immune Thrombocytopenia in a Patient with Ovarian Carcinoma. Successfully Treated with Intravenous Gamma Globulin. Blut 46, 165 - 169 (1983)
33. Mondorf, A.W., Schaffstein, A., Fischer, M.: Die Bedeutung der Opsonisation in der antimikrobiellen Abwehr und ihre therapeutischen Konsequenzen. Der Risikopatient in der Anästhesie. Band II Respiratorische Störungen. Klinische Anaesthesiologie und Infusionstherapie, Bd. 12, S. 49 (Springer Verlag 1976)
34. Manz, R.: Das Verhalten der Gammaglobuline bei septischen Patienten einer Intensivpflegestation. Anaesthesist 24, 322 (1975)
35. National Academy of Medical Sciences - National Research-Council, Division of Medical Sciences: Ad hoc Committee of the Committee on Trauma. Prospective wound infections: The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and various other factors. Ann. Surg. Supl. 160 (1964) 1.
36. Neu, I., Pfaffenrath, V. u. Pelka, R.: Klinische und statistische Untersuchungen über den therapeutischen Wert von intrathekal injiziertem Immunglobulinen bei infektiös-entzündlichen Erkrankungen des ZNS. Therapiewoche 30, 3024 (1980).

37. Probst, M., Fabian, W.: Die Frühtherapie mit Immunglobulinen nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen. Langenbecks Arch.Chir. 351. 85 - 89 (1980)
38. Ring, J., Duswald, K.H.: Probleme der intravenösen Gammaglobulintherapie. Klin. Wochenschrift 58, 797 - 809 (1980).
39. Riesen, W.: Struktur und biologische Eigenschaften von Immunglobulinen und Gamma-Globulin-Präparaten. Schweiz.med.Wochenschrift 110, 74 - 79 (1980)
40. Rossipal, E.: Untersuchungen über den Wert einer intravenösen Gammaglobulintherapie beim AMS-Typ Bruton. Biostat-Mitteilungen, Heft 35, 4 (1974)
41. Schmidt, R.E., Deicher, H.: Indikationen zur Anwendung intravenöser Immunglobuline. Deutsche med. Wochenschrift 6, 227 - 231 (1983)
42. Sugg, U., Schneider, W.: Hepatitisrisiko von Plasma-proteinpräparaten. Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen 43, 2545 - 2548 (1980)
43. Sidiropoulos, D., Böhme, U., von Mural, G., Morell, A., Barandun, S.: Immunglobulinsubstitution bei der Behandlung der neonatalen Sepsis. Schweiz.med.Wochenschrift. 111, 1649 - 1655 (1981)
44. Schmidt, R.E., et al.: Therapie und Wirkungsmechanismen der intravenösen Gammaglobuline bei Erwachsenen mit Immunthrombopenie. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 88.Band, 1161 - 1165 (1982)
45. Stephan, W., Prince, A.M.: Efficacy of Combined Treatment of Factor IX.Complex (PPSB) with β -Propiolactone (β -PL) and Ultraviolet (UV) Irradiation Haemostasis 10 (Suppl) (1981)

46. Tympner , K.-D. , Klose, P.K. , Janka, G. , Liegel, D. :
Einfluß intravenös verträglicher Immunglobuline auf
die Phagozytose-Leistung der Granulozyten in vitro.
Münchener med.Wochenschrift 120, 251 - 252 (1976)
47. Tata, P.S. , Werner, E. : Therapie mit Intraglobin bei
Kindern. Biotest-Mitteilungen, Heft 35, 18 (1974)
48. Unseld, H. , Schröder, J. : Untersuchungen der Nieren-
funktion von Intensivpflegepatienten nach Infusion
einer Serumkonserve (Biseko). Anaesthesist 21,
473 - 476 (1972)
49. Ungeheuer, E. , Becker, H. , Probst, M. : Dickdarm-
reinigung für den Colon-Rectumeingriff: Langenbecks
Arch. Chir. 347, 583 (1978)
50. Vollerthun, R. , Sedlacek, H.H. , Ronneberger, H. :
Gewebeverteilung von nativen und enzymbehandelten
Human-Immunglobulin. Deutsche med. Wochenschrift
102, 684 - 686 (1977)
51. Wahlen, W. , Graf, N. , Nienhaus, K.H. , Müller, J. :
Untersuchungen zur Thrombozytenmorphologie- und
funktion unter hochdosierter Immunglobulin-Therapie
bei akuter und chronischer idiopathisch thrombo-
zytopenischer Purpura (ITP) Klin.Pädiat. 195,
17 - 23 (1983)
52. Wenske, C. , Gaedicke, G. , et al. : Treatment of Idio-
pathic Thrombocytic Purpura in Pregnancy by High-
Dose Intravenous Immunglobulin. Blut 46, 347 - 353
(1983)

VIII. Lebenslauf

Ich, Günter Niederlechner, wurde am 01.03.1948 als zweites Kind der Eheleute Michael und Antonie Niederlechner, geb.Meir, in Augsburg geboren.

Von 1954 - 1962 besuchte ich die dortige Volksschule.

Im September 1963 begann ich eine Lehre als Schriftsetzer bei der Fa.Himmer KG, die ich im August 1966 mit Gehilfenprüfung abschloß. Während der Ausbildung besuchte ich ab dem 2. Lehrjahr die Berufsaufbauschule in Augsburg, wo ich 1967 die Fachschulreife erwarb.

Nach einjähriger Tätigkeit in meinem Beruf trat ich 1968 in das Bayerkolleg in Augsburg ein und erhielt im März 1971 die allgemeine Hochschulreife. Zum Sommersemester 1971 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München im Fachbereich Medizin. Dort beendete ich auch das Studium im Februar 1978 mit dem Staatsexamen und der Approbation.

Vom 1. August 1978 - 31. Juli 1979 war ich im Kreis-krankenhaus Pasing als Medizinalassistent beschäftigt. Am 1. Oktober 1979 begann ich meine chirurgische Ausbildung am Kreiskrankenhaus Burghausen. Dort war ich bis zum 30. Juni 1981 beschäftigt. Während dieser Zeit heiratete ich meine Frau Helga, geb.Katschke. Seit dem 1. Juli 1981 bin ich als chirurgischer Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Altötting beschäftigt.

Danksagung

Herrn Professor Dr.med. F. Holle, dem Direktor der chirurgischen Poliklinik der Universität München, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung vorliegender Untersuchungen.

Bei Herrn Professor Dr.med. H. Bauer bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung.

